

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS


PCT

REC'D 07 DEC 2004

WIPO

PCT

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ (chapitre II du Traité de coopération en matière de brevets)

| | | | |
|--|---|--|------------------------------|
| Référence du dossier du déposant ou du mandataire | POUR SUITE À DONNER | | voir formulaire PCT/IPEA/416 |
| Demande internationale No. PCT/FR2004/000086 | Date du dépôt international (jour/mois/année) 16.01.2004 | Date de priorité (jour/mois/année) 17.01.2003 | |
| Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K31/57, A61P25/00 | | | |
| Déposant MAPREG et al. | | | |
| <p>1. Le présent rapport est le rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international en vertu de l'article 35 et transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p>3. Ce rapport est accompagné d'ANNEXES, qui comprennent :</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> un total de (envoyées au déposant et au Bureau international) 2 feuilles, définies comme suit :</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> les feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou des feuilles contenant des rectifications autorisées par la présente administration (voir la règle 70.16 et l'instruction administrative 607).</p> <p><input type="checkbox"/> des feuilles qui remplacent des feuilles précédentes, mais dont la présente administration considère qu'elles contiennent une modification qui va au-delà de l'exposé de l'invention qui figure dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée, comme il est indiqué au point 4 du cadre n° I et dans le cadre supplémentaire.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (envoyées au Bureau international seulement) un total de (préciser le type et le nombre de support(s) électronique(s)) 2 , qui contiennent un listing de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, déposés sous forme déchiffrable par ordinateur seulement, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire relatif au listing de la ou des séquences (voir l'instruction administrative 802).</p> | | | |
| <p>4. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° I Base de l'opinion</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° II Priorité</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° V Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° VI Certains documents cités</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° VII Irrégularités dans la demande internationale</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° VIII Observations relatives à la demande internationale</p> | | | |
| Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 11.10.2004 | | Date d'achèvement du présent rapport 06.12.2004 | |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465 | | Fonctionnaire autorisé Houyvet, C N° de téléphone +49 89 2399-7506 | |



Reçu 07 OCT 2004
Demande internationale n°
PCT/FR2004/000686
WIPO

1. En ce qui concerne la **langue**, le présent rapport est établi sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

- ☐ Le présent rapport est établi sur la base de traductions réalisées à partir de la langue d'origine dans la langue suivante, qui est la langue d'une traduction remise aux fins de :
- ☐ la recherche internationale (selon les règles 12.3 et 23.1.b))
 - ☐ la publication de la demande internationale (selon la règle 12.4)
 - ☐ l'examen préliminaire international (selon la règle 55.2 ou 55.3)

2. En ce qui concerne les **éléments*** de la demande internationale, le présent rapport est établi sur la base des éléments suivants (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport.) :

1-19 telles qu'initialement déposées

1-12 reçue(s) le 04.10.2004 avec lettre du 27.09.2004

17-77 **telles qu'initialement déposées**

- ☐ En ce qui concerne un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, voir le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences.

3. ☐ Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages
- ☐ des revendications, nos
- ☐ des dessins, feuilles/fig.
- ☐ du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
- ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :

4. ☐ Le présent rapport a été établi abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire (règle 70.2.c)).

- ☐ de la description, pages
☐ des revendications, nos
☐ des dessins, feuilles/fig.
☐ du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :

* Si le cas visé au point 4 s'applique, certaines ou toutes ces feuilles peuvent être revêtues de la mention "remplacé".

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

Demande internationale n°
PCT/FR2004/000086

Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35.2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

| | | | |
|--|------|----------------|------------|
| 1. Déclaration | | | |
| Nouveauté | Oui: | Revendications | 6-7, 11-12 |
| | Non: | Revendications | 1-5, 8-10 |
| Activité inventive | Oui: | Revendications | 6-7 |
| | Non: | Revendications | 1-5, 8-12 |
| Possibilité d'application industrielle | Oui: | Revendications | 1-12 |
| | Non: | Revendications | |

2. Citations et explications (règle 70.7) :

voir feuille séparée

Cadre n° VI Certains documents cités

1. Certains documents publiés (règle 70.10)

et / ou

2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

voir feuille séparée

Cadre n° VIII Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

voir feuille séparée

Concernant le point V : Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence aux documents suivants :

D1 : US-B-6 245 7571

D2 : WO 01/68068 A

D3 : WO 02/36128 A

D4 : MURAKAMI K ET AL.; PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, 2000, vol. 97, no. 7, pages 3579-3584, XP002257452

A moins qu'il n'en soit indiqué autrement, il est également fait référence aux passages pertinents cités dans le rapport de recherche international pour ces documents.

V.2.1.

- a) D1 décrit l'utilisation de neurostéroïdes et notamment la prégnénolone méthyl éther pour le traitement des lésions cellulaires dues à une ischémie. La composition peut être administrée par voie orale ou parentérale avec un véhicule qui facilite un transport rapide du stéroïde vers le cerveau. La concentration du principe actif pouvant varier de 5 à 1000 mg. La prégnénolone étant un molécule ne comportant qu'un groupe hydroxy en position 3, la présente Administration considère que la prégnénolone méthyl éther et la 3-méthoxy-prégnénolone sont des molécules identiques. Ainsi, les revendications 1-5, 8-10 ne sont pas nouvelles au vu de D1 (article 33(2) PCT).
- b) D2 décrit l'utilisation de la prégnénolone (PREG), Δ^5 -prégnène-3 β , 20 α -diol, 3 β -hydroxy-5 α -prégnane-20-one, PREG tosylate, 5 α -prégnane-3 β , 20 α -diol, PREG-acétate, PREG-16 α -méthyl, PREG-16 β -méthyl, Prégna-16 α -17 α -méthylène et Prégna-5-ène-3 β , 20 β -diol-16 α , 17 α -méthylène pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, des démences d'origine vasculaire, des conséquences de traumatismes et d'accidents vasculaires au niveau du système nerveux, des maladies neurodégénératives et du vieillissement des cellules nerveuses. Les compositions selon D2 contiennent de 100 à 500 mg de substance active et peuvent être administrées sous forme orale ou injectable. Les composés sont capables de passer la barrière hémato-encéphalique, de lier le même site que la prégnénolone sur les

protéines constitutantes ou associées aux éléments du cytosquelette et de déplacer la prégnénolone liée à MAP2, influant ainsi sur l'assemblage et la stabilisation des microtubules.

D3 décrit l'utilisation de la PREG hémisuccinate et la PREG carboxy méthyl éther dans le traitement des maladies neurologiques telles que celles liées à la mémoire comme la maladie d'Alzheimer, l'amnésie, la perte de mémoire induite par la prise de substance, l'épilepsie, la maladie de Parkinson, l'ischémie, la douleur et les lésions de la moëlle épinière. Les substances selon D3 peuvent être administrées par voie orale ou parentérale, à des doses variant de 10 à 1000 mg et traversent la barrière hémato-encéphalique.

Comme D2, D4 décrit le nouveau mécanisme d'action des neurostéroïdes et en particulier de la PREG, la $\Delta 5$ -prégnène-3 β , 20 α -diol et la 3 β -hydroxy-5 α -prégnane-20-one lors d'expériences de liaison *in vitro* sur le cytosol de cerveau de rats. Ces stéroïdes se lient à la protéine neuronale associée aux microtubules MAP2, et augmentent la vitesse et l'importance de la polymérisation de la tubuline obtenue *in vitro* avec des protéines purifiées qui forment des microtubules apparemment normaux au microscope électronique.

- c) D2-D4 n'anticipent donc pas la nouveauté des revendications 1-12 de la présente demande, étant donné qu'ils ne concernent pas des dérivés de la prégnénolone portant une fonction 3-méthoxy.
- d) La présente Administration tient de plus à ajouter cette remarque concernant le document D1 : selon la présente demande, la 3-méthoxy-prégnénolone n'est plus capable de se convertir en métabolites pourvus d'activité progestative (cf. page 3, ligne 17-25); or D1 concerne l'utilisation de "progestines" dans le traitement des dommages dus à une ischémie et parmi ces progestines est citée la 3-méthoxy-prégnénolone (colonne 5, ligne 4-5). Ainsi, il pourrait être conclu que la 3-méthoxy-prégnénolone citée dans D1 n'a pas lieu d'être. Cependant, il n'existe aucune indication dans D1 qui permet d'affirmer que la 3-méthoxy-prégnénolone n'a plus d'activité progestative, qu'elle ne fait donc pas partie des "progestines" et que D1 ne fait pas partie de l'état de la technique.
- e) En conclusion, seules les revendications 6-7 et 11-12 apparaissent nouvelles au vu des documents de l'art antérieur (article 33(2) PCT).

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SEPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2004/000086

V.2.2.

Cependant, les revendications 11-12 n'impliquent pas d'activité inventive car les dérivés de la PREG sont déjà connus dans le traitement des maladies neurologiques et/ou neurodégénératives ainsi que leur mécanisme d'action. Ainsi, l'homme du métier ayant connaissance de D1-D4 peut facilement déduire que la 3-méthoxy-PREG comme les autres dérivés de la PREG augmente la stabilisation et induit la polymérisation des microtubules et augmente la pousse des neurites dans une cellule (article 33(3) PCT).

Les revendications 6 et 7 quant à elles impliquent une activité inventive car l'utilisation de la 3-méthoxy-PREG substituée en 17 α par un dichlorométhyle ou de la 3 β -méthoxy-5 α -prégnane-20-one dans le traitement des maladies neurodégénératives n'est pas décrite et ne pouvait pas être suggérée par D1-D4 (article 33(3) PCT).

Concernant le point VI : Certains documents cités

Certains documents publiés selon le règle 70.10 PCT.

| Demande n° Brevet n° | Date de publication (jour/mois/année) | Date de dépôt (jour/mois/année) | Date de priorité (valablement revendiquée) (jour/mois/année) |
|-------------------------|--|------------------------------------|--|
| D5 : EP 1 310 258 | 14.05.2003 | 08.11.2001 | - |

D5 décrit l'utilisation de la 3 β -méthoxy-pregn-5-ene-20-one, la 3 β -méthoxy-5 α -pregnane-20-one ainsi que la PREG, prégn-5-ene-3 β ,20 α -diol, et 3 β -hydroxy-5 α -pregnane-20-one pour améliorer la mémoire et la fonction cognitive chez des patients ayant souffert de perte de mémoire induite par l'âge, par une lésion, par une maladie neurologique, neuropsychiatrique ou neurodégénérative (maladie d'Alzheimer, démence). Les compositions selon D5 peuvent être administrées sous forme orale ou parentérale.

Concernant le point VIII : Certaines observations relatives à la demande internationale

La caractéristique suivante indiquée dans la revendication 8 a été omise de la description : "ou de molécule dérivée" (cf. page 10, ligne 1-3 et article 6 PCT).
La revendication 7 devrait dépendre des revendications "1 à 4" et non "1 à 5".

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SEPAREE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2004/000086